

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(2)

(11)Publication number : 07-165758
 (43)Date of publication of application : 27.06.1995

(51)Int.Cl.

C07D471/06
A61K 31/435

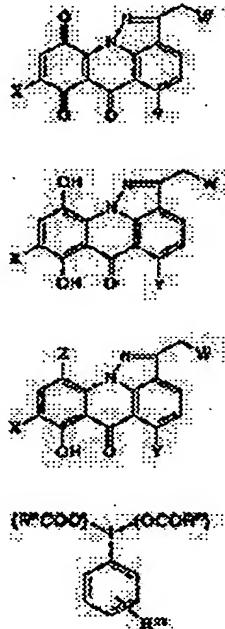
(21)Application number : 05-315123
 (22)Date of filing : 15.12.1993

(71)Applicant : KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD
 (72)Inventor : KATO NOBUYUKI
 MIMURA TAKASHI
 IKUTA MASANORI
 IIDA SACHIKO
 SUGAYA TORU
 KASAI MASAJI
 TOMIOKA SHINJI

(54) PRODUCTION OF 7,10-DIHYDROXYPYRAZOLOACRIDONE DERIVATIVE**(57)Abstract:**

PURPOSE: To obtain the subject derivative having antitumor activity by reducing a new intermediate or obtain the new intermediate useful as an intermediate for synthesizing the subject derivative.

CONSTITUTION: This compound of formula II is produced by reducing a compound of formula I [X is H or a halogen; W and Y each is H, NR_{1a}R_{1b}, etc. (R_{1a} and R_{1b} each is H, a lower alkyl, etc., etc.)] with a reducing agent such as sodium hydrosulfite in an inert solvent at 0–60° C for 1–6hr. An example of the new compound of formula I is 5,8-dibromo-2-methyl-6H-pyrazolo[4,5,1-de]acridine-6,7,10-trione. The compound of formula I is preferably produced by reacting a compound of formula III (Z is a halogen) with a compound of formula IV (R_m is H, a lower alkoxy, etc.; R_n is a lower alkyl or a lower perfluoroalkyl) in an inert solvent in the presence of water.

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination] 24.12.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3283369

[Date of registration] 01.03.2002

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-165758

(43)公開日 平成7年(1995)6月27日

(51)Int.Cl.
C07D 471/06
A61K 31/435

識別記号 実用新案登録番号
ADU

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数2 OL (全9頁)

(21)出願番号 特願平5-315123

(22)出願日 平成5年(1993)12月16日

(71)出願人 000001029
協和醸造工業株式会社
東京都千代田区大手町1丁目6番1号
(72)発明者 加藤 信行
大阪府堺市北清水町1-2-13
(72)発明者 三村 孝
大阪府河内長野市上原町691
(72)発明者 生田 善徳
大阪府堺市今池町1-2-3
(72)発明者 飯田 素子
大阪府高槻市奈佐原1-13-301-1207
(72)発明者 菅谷 亨
奈良県奈良市三種町698-2-601

最終頁に続く

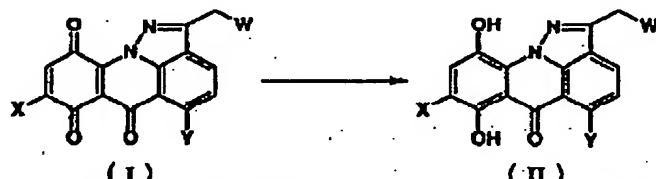
(54)【発明の名稱】 7, 10-ジヒドロキシピラゾロアクリドン誘導体の製造法

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 抗腫瘍活性を有する7, 10-ジヒドロキシピラゾロアクリドン誘導体またはその合成中間体として有用な7, 10-ジヒドロキシピラゾロアクリドン誘導体*

*体の製造法、およびその中間体であるピラゾロアクリジン-6, 7, 10-トリオノン誘導体を提供する。

【構成】



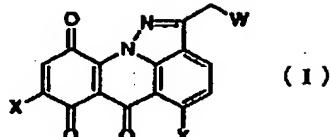
(式中、Xは水素またはハロゲンを表し、WおよびYは同一または異なって水素、ハロゲンなどを表す)
上記式(I)で表されるピラゾロアクリジン-6, 7,

10-トリオノン誘導体を還元することを特徴とする、上記式(II)で表される7, 10-ジヒドロキシピラゾロアクリドン誘導体の製造法。

【特許請求の範囲】

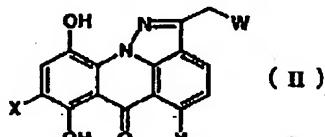
【請求項1】 一般式(Ⅰ)

【化1】



(式中、Xは水素またはハロゲンを表し、WおよびYは同一または異なって水素、ハロゲン、 $-NR^{1a}R^{1b}$ [式中、 R^{1a} および R^{1b} は同一または異なって水素、低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、 $-(CH_2)_p-A-$ [式中、pは1~6の整数を表し、Aはヒドロキシ、低級アルコキシまたは $-NR^{2a}R^{2b}$ [式中、 R^{2a} および R^{2b} は同一または異なって水素、低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは $-(CH_2)_m-B-$ [式中、mは1~6の整数を表し、Bはヒドロキシ、低級アルコキシまたは $-NR^{3a}R^{3b}$ (式中、 R^{3a} および R^{3b} は同一または異なって水素または低級アルキルを表す]を表すか、 R^{2a} と R^{2b} が一緒にになって隣接する窒素原子を含んで形成される複素環基を表す]を表す]または $-CH_2-(CH_2)_n-OH$ 。 n は1~5の整数を表す]を表す)で表されるピラゾロアクリジン-6, 7, 10-トリオノン誘導体を還元することを特徴とする、一般式(II)

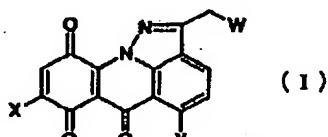
【化2】



(式中、W、XおよびYは前記と同義である)で表される7, 10-ジヒドロキシピラゾロアクリドン誘導体の製造法。

【請求項2】 一般式(Ⅰ)

【化3】



(式中、W、XおよびYは前記と同義である)で表されるピラゾロアクリジン-6, 7, 10-トリオノン誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、抗腫瘍活性を有する

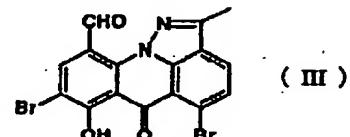
7, 10-ジヒドロキシピラゾロアクリドン誘導体またはその合成中間体として有用な7, 10-ジヒドロキシピラゾロアクリドン誘導体の製造法、およびその中間体であるピラゾロアクリジン-6, 7, 10-トリオノン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】 ピラゾロアクリドン誘導体は、抗腫瘍活性を有することが知られている(特開平2-76878号公報および特開平5-1064号公報)。そのうち、7, 10-ジヒドロキシピラゾロアクリドン誘導体の合成法としては、式(III)

【0003】

【化4】



20 【0004】で表される10-ホルミル-7-ヒドロキシピラゾロアクリドン誘導体を経由した方法が知られている(特開平5-1064号公報)。しかしながら、この方法では、有機溶媒に対する溶解度の低い中間体を経由している、また、ジクロロメチルメチルエーテル等の入手困難な試薬あるいはメタクロロ過安息香酸、四塩化チタン等の危険性の高い試薬を用いている等の、工業的製造法としての問題がある。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、抗腫瘍活性を有する7, 10-ジヒドロキシピラゾロアクリドン誘導体またはその合成中間体として有用な7, 10-ジヒドロキシピラゾロアクリドン誘導体の製造法、およびその中間体であるピラゾロアクリジン-6, 7, 10-トリオノン誘導体を提供することにある。

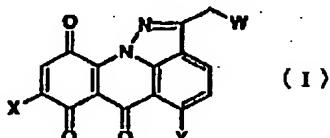
【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明は、式(Ⅰ)

【0007】

【化5】

40



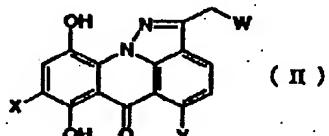
【0008】 (式中、Xは水素またはハロゲンを表し、WおよびYは同一または異なって水素、ハロゲン、 $-NR^{1a}R^{1b}$ [式中、 R^{1a} および R^{1b} は同一または異なって水素、低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、 $-(CH_2)_p-A-$ [式中、pは1~6の整数を表し、Aはヒドロキシ、低級アルコキシまたは $-NR^{2a}R^{2b}$

50 し、Aはヒドロキシ、低級アルコキシまたは $-NR^{3a}R^{3b}$

^{2a} [式中、R^{2a}およびR^{2b}は同一または異なって水素、低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは-(CH₂)_n-B] [式中、mは1~6の整数を表し、Bはヒドロキシ、低級アルコキシまたは-NR^{3a}R^{3b}] (式中、R^{3a}およびR^{3b}は同一または異なって水素または低級アルキルを表す] を表すか、R^{2a}とR^{2b}が一緒にになって隣接する窒素原子を含んで形成される複素環基を表す] を表す] または-CH[(CH₂)_nOH]₂ (式中、nは1~5の整数を表す) を表す] で表されるピラゾロアクリジン-6, 7, 10-トリオノン誘導体 [以下、化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である] を還元することを特徴とする、一般式(II)

【0009】

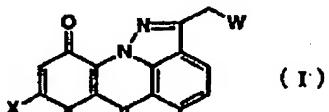
【化6】



【0010】 (式中、W、XおよびYは前記と同義である) で表される7, 10-ジヒドロキシピラゾロアクリドン誘導体の製造法に関する。また、本発明により、式(I)

【0011】

【化7】



【0012】 (式中、W、XおよびYは前記と同義である)

*る) で表されるピラゾロアクリジン-6, 7, 10-トリオノン誘導体を提供することができる。なお、化合物(Ia)、(Ia-1)等は化合物(I)に包含されることを意味する。式(I)および式(II)の各基の定義において、低級アルキルとしては、直鎖または分岐状の炭素数1~6の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、2-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、イソアミル、ヘキシル等があげられ、低級アルコキシのアルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。

【0013】アラルキルとしては、炭素数7~20の、例えばベンジル、ベンズヒドリル、トリチル、フェネチル、1, 2-ジフェニルエチル等があげられ、ハロゲンは、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。窒素原子を含んで形成される複素環基としては、例えばピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ等があげられる。

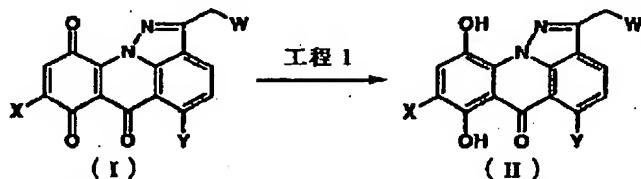
【0014】置換アラルキルのアリール部分の置換基としては、置換数1~3の、例えば低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、ニトロ、ハロゲン等があげられ、ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味し、低級アルキルおよび低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニルのアルキル部分は前記低級アルキルと同義である。

【0015】以下に、本発明について詳細に説明する。なお、以下に示した製造法において、定義した基が実施方法の条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護の手段、酸化、還元、加水分解等の方法に付すことにより容易に実施することができる。

【0016】化合物(II)は、次の反応工程に従い製造することができる。

【0017】

【化8】



【0018】 (式中、W、XおよびYは前記と同義である)

工程1

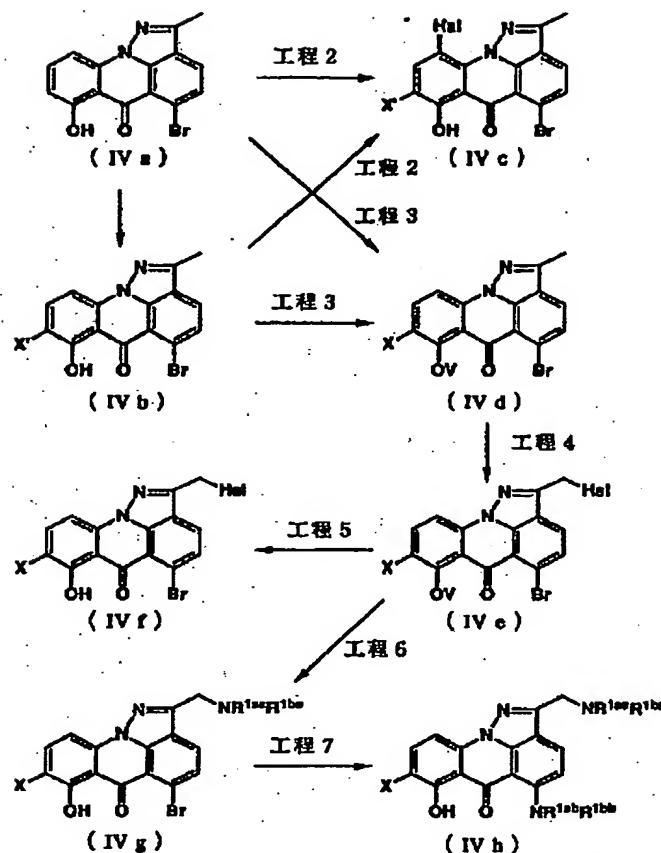
化合物(II)は、後述する反応工程で得られる化合物(I)を、還元剤の存在下、不活性な溶媒中で処理することにより得ることができる。還元剤としては、1~10当量のナトリウムハイドロサルファイト等が用いられる。反応溶媒としては、非プロトン性溶媒 (例えば酢酸エチル、テトラヒドロフラン等)、プロトン性溶媒 (例えばエタノール、メタノール等)、芳香族炭化水素 (例

えばトルエン等)、ハロゲン化炭化水素 (例えばクロロホルム等)、低級脂肪酸 (例えば酢酸等)、水等が単独もしくは混合して使用される。反応は、0~60℃で行い、1~6時間で終了する。

【0019】次に、化合物(I)の製造方法について説明する。化合物(I)の製造中間体である化合物(IV)は、次の反応工程に従い製造することができる。

【0020】

【化9】



【0021】(式中、R^{1a} および R^{1b} はそれぞれ R^{1a} および R^{1b} と同義であり、R^{1a} および R^{1b} はそれぞれ R^{1a} および R^{1b} と同義であり、X' は X の定義中のハロゲンを表し、Hal は塩素、臭素またはヨウ素を表し、V は低級アルカノイルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、X は前記と同義である)

V の定義において、アロイルとしては、例えばベンゾイル、ナフトイル等があげられ、低級アルカノイルの低級アルキル部分は前記と同義である。置換アロイルの置換基としては、置換数 1 ~ 3 の、例えば低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、ニトロ、ハロゲン等があげられ、低級アルキルおよび低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニルのアルキル部分は前記低級アルキルと同義である。

【0022】原料化合物 (IV-a) および (IV-b) は、特開平5-1064号公報に記載の方法またはそれに準じて得ることができる。

【0023】工程2

化合物 (IV-c) は、化合物 (IV-a) あるいは化合物 (IV-b) とハロゲン化試薬とを、不活性な溶媒中で反応させることにより得ることができる。ハロゲン化試薬として

30 は、1 ~ 20 当量の臭素、三塩化ヨウ素等が用いられる。反応溶媒としては、非プロトン性溶媒（例えば酢酸エチル、テトラヒドロフラン等）、芳香族炭化水素（例えばトルエン等）、ハロゲン化炭化水素（例えばクロロホルム等）等が単独もしくは混合して使用される。反応は、0 ~ 100 °C で行い、2 ~ 24 時間で終了する。

【0024】工程3

化合物 (IV-d) は、化合物 (IV-a) あるいは化合物 (IV-b) とアシリ化試薬とを、塩基の存在下、不活性な溶媒中で反応させることにより得ることができる。アシリ化試薬としては、1 ~ 20 当量の無水酢酸、酢酸クロリド、ベンゾイルクロリド等が用いられ、塩基としては、1 ~ 200 当量のトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、4-ジメチルアミノビリジン、ビリジン、キノリン等の三級アミン、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基の水溶液等が用いられる。反応溶媒としては、非プロトン性溶媒（例えば酢酸エチル、テトラヒドロフラン等）、芳香族炭化水素（例えばトルエン等）、ハロゲン化炭化水素（例えばクロロホルム等）、低級脂肪酸（例えば酢酸等）等が単独もしくは混合して使用される。反応は、0 ~ 80 °C で行い、

1~48時間で終了する。

【0025】工程4

化合物(IVe)は、工程3で得られる化合物(IVd)と0.9~5.0当量のN-ハロゲノサクシンイミドとを、触媒存在下もしくは無触媒下、不活性な溶媒中で反応させることにより得ることができる。N-ハロゲノサクシンイミドとしては、特にN-クロロサクシンイミド、N-ブロモサクシンイミド等が好ましく用いられる。触媒としては、0.01~2.0当量の過酸化ベンゾイル、アゾビスイソブチロニトリル等が用いられる。不活性溶媒としては、四塩化炭素が好適に使用される。反応は、室温~用いた溶媒の沸点で行い、0.5~24時間で終了する。

【0026】工程5

化合物(IVf)は、工程4で得られる化合物(IVe)を、酸の存在下、不活性な有機溶媒単独、あるいは水との混合溶媒中もしくは二層系溶媒中で処理することにより得ることができる。酸としては、1~50当量の塗酸、臭化水素酸、硫酸等が用いられる。反応溶媒としては、非プロトン性溶媒（例えば酢酸エチル、テトラヒドロフラン等）、プロトン性溶媒（例えばエタノール、メタノール等）、芳香族炭化水素（例えばトルエン等）、ハロゲン化炭化水素（例えばクロロホルム等）、低級脂肪酸（例えば酢酸等）等が単独もしくは混合して使用される。反応は、0~100°Cで行い、0.1~24時間で終了する。

【0027】工程6

化合物(IVg)は、工程4で得られる化合物(IVe)とアミン類HNR^{1aa}R^{1ba}（式中、R^{1aa}およびR^{1ba}*は前記と同義である）またはその酸付加塩と、必要により塩基存在下、不活性溶媒中もしくは無溶媒で反応させることにより得ることができる。溶媒を使用しないとき、アミン類は、1当量~大過剰で溶媒を兼ねて使用することもできる。

*は前記と同義である）またはその酸付加塩とを、必要により塩基存在下、不活性溶媒中もしくは無溶媒で反応させることにより得ることができる。溶媒を使用しないとき、アミン類は、1当量~大過剰で溶媒を兼ねて使用することもできる。

【0028】アミン類の酸付加塩（例えば、塗酸塩、臭化水素塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等があげられる。以下の記載においても同様である）を用いるとき、塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩がアミン類の酸付加塩に対して当量用いられる。不活性溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等が単独もしくは混合して使用される。反応は、冷却から加熱下に行われるが、0~40°Cが好ましく、1~24時間で終了する。

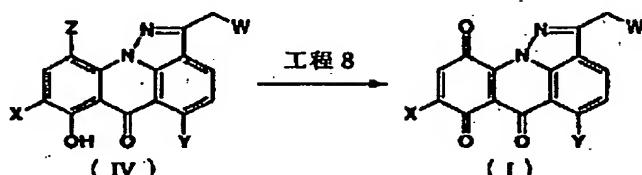
【0029】工程7

化合物(IVh)は、工程6で得られる化合物(IVg)とアミン類HNR^{1ab}R^{1bb}（式中、R^{1ab}およびR^{1bb}は前記と同義である）またはその酸付加塩から工程6の方法に準じて得ることができる。ただし、反応温度は、通常工程6よりも高温（好ましくは20~80°C）を必要とする。

【0030】化合物(I)は、次の反応工程に従い製造することができる。

【0031】

【化10】



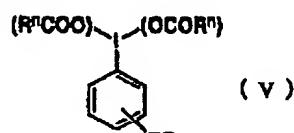
【0032】（式中、Zは水素またはハロゲンを表し、W、XおよびYは前記と同義である）Zの定義において、ハロゲンは前記ハロゲンと同義である。

【0033】工程8

化合物(I)は、化合物(IVa)、(IVb)または工程2、5、6あるいは7で得られる化合物(IVc)、(IVf)、(IVg)または(IVh)と式(V)

【0034】

【化11】



【0035】（式中、R^aは水素、ハロゲン、低級アル

キル、低級バーフルオロアルキルまたは低級アルコキシを表し、R^bは低級アルキルまたは低級バーフルオロアルキルを表す。R^aおよびR^bの定義において、低級バーフルオロアルキルのアルキル部分は前記低級アルキルと同義であり、ハロゲン、低級アルキルおよび低級アルコキシは前記と同義である）とを、水の存在下、不活性溶媒中で反応させることにより得ることができる。

【0036】化合物(V)は、化合物(IV)に対して2~10当量用いられる。水は、化合物(IV)に対して1~100当量用いられる。反応溶媒としては、非プロトン性溶媒（例えばアセトニトリル、酢酸エチル等）、プロトン性溶媒（例えばエタノール、ベンタフルオロエタノール等）、低級脂肪酸（例えば酢酸、トリフルオロ酢酸等）等が単独もしくは混合して使用される。反応は、0~80°Cで行い、0.1~8時間で終了する。

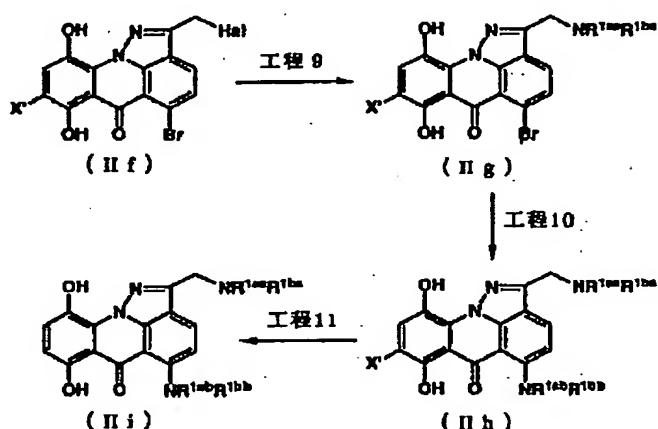
【0037】上記製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種カラムクロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に単離することなく次の反応に供することも可能である。化合物(II)は、それ自身が最終化合物である場合もあるが、そうでない場合、例えば特開平5-1064号公報に記載の方法またはそれ*

*に準じて、相当する化合物(II)から抗腫瘍活性を有する7,10-ジヒドロキシピラゾロアクリドン誘導体(II)を合成することができる。一例を次に示す。

【0038】化合物(IIi)は、化合物(IIf)から、次の反応工程に従い製造することができる。

【0039】

【化12】



【0040】(式中、R^{1aa}、R^{1ba}、R^{1ab}、R^{1bb}、HalおよびX'は前記と同義である)

工程9

化合物(IIg)は、工程1で得られる化合物(IIf)とアミン類HNR^{1aa} R^{1ba}から工程6の方法に準じて得ることができる。

【0041】工程10

化合物(IIh)は、工程9で得られる化合物(IIg)とアミン類HNR^{1ab} R^{1bb}から工程7の方法に準じて得ることができる。

【0042】工程11

化合物(IIi)は、工程10で得られる化合物(IIh)を酸付加塩とした後、触媒存在下、不活性溶媒中で水素添加して還元することにより得ることができる。触媒としては、パラジウム炭素、ラネニッケル等が用いられる。不活性溶媒としてはメタノール、エタノール、水等が使用される。反応は、室温から加熱下に行われるが、好ましくは40~60℃で行い、1~10時間で終了する。

【0043】以下に、本発明の実施例および参考例を示す。

【0044】

【実施例】

実施例1

5,8-ジプロモ-2-メチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-de]アクリジン-6,7,10-トリオン

[化合物(Ib-1)]

5,8-ジプロモ-7-ヒドロキシ-2-メチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-de]アクリジン-6-オン [化合物(IVb-1)] 408mg (1.0mmol) を酢酸(8ml)とトリフルオロ酢酸(12ml)の混合溶媒に懸濁し、これにジアセトキシードベンゼン966mg (3.0mmol) および水0.2mlを添加した。この混合

30 物を50℃に加熱し、30分間攪拌した。室温まで冷却後、減圧濃縮し、これにイソプロピルアルコール30mlを加えた。氷冷下1時間攪拌した後、濾取することにより、化合物(Ib-1) (370mg, 0.877mmol, 87.7%)を得た。

【0045】¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.74 (s, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.1Hz, 1H)

EI-MS m/z 422, 424, 426 (M⁺ + 2), C₁₅H₁₂N₂O₃ = 420.

【0046】実施例2

5,8-ジプロモ-2-メチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-de]アクリジン-6,7,10-トリオン [化合物(Ib-1)]

ジアセトキシードベンゼンの代わりにビス(トリフルオロアセトキシ)ヨードベンゼン1.29gを用いる以外は実施例1と同様の操作をすることにより、化合物(Ib-1) (362mg, 0.858mmol, 85.8%)を得た。

50 【0047】実施例3

5, 8-ジブロモ-2-メチル-6H-ピラゾロ[4, 5, 1-de]アクリジン-6, 7, 10-トリオン
【化合物(Ib-1)】

参考例1で得られる化合物(IVc-1) 1.0g (2.05mmol) をアセトニトリル(20ml) と水0.40ml の混合溶媒に懸濁し、これにビス(トリフルオロアセトキシ)ヨードベンゼン4.41g (10.3mmol) を添加した。この混合物を60℃に加熱し、1.5時間攪拌した。室温まで冷却後、氷冷下1時間攪拌し、次いで濾取することにより、化合物(Ib-1) (413mg, 0.978mmol, 47.7%)を得た。

【0048】実施例4

5, 8-ジブロモ-2-ブロモメチル-6H-ピラゾロ[4, 5, 1-de]アクリジン-6, 7, 10-トリオン【化合物(If-1)】

5, 8-ジブロモ-2-ブロモメチル-7-ヒドロキシ-6H-ピラゾロ[4, 5, 1-de]アクリジン-6-オン【化合物(IVf-1)】 100mg (0.205mmol) を酢酸(1.6ml) とトリフルオロ酢酸(2.4ml) の混合溶媒に懸濁し、これにジアセトキショードベンゼン198mg (0.615mmol) および水0.05ml を添加した。この混合物を40℃に加熱し、3時間攪拌した。室温まで冷却後、メタノール8mlでスラリーし、次いで濾取することにより、化合物(If-1) (80.5mg, 0.161mmol, 78.4%)を得た。

【0049】¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.83 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.2Hz, 1H)

EI-MS m/z 500, 502, 504, 506 (M⁺+2), C₁₅H₇⁷⁹Br₂N₂O₃ = 498.

【0050】実施例5

2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)]アミノメチル-5, 8-ジブロモ-7, 10-ジヒドロキシ-6H-ピラゾロ[4, 5, 1-de]アクリジン-6-オン【化合物(Hg-1)】

参考例5で得られる化合物(IVg-1) 27.8mg (0.05mmol) を酢酸(0.4ml)、トリフルオロ酢酸(0.6ml) および水0.01ml (0.56mmol) の混合溶媒に懸濁し、これにジアセトキショードベンゼン48.3mg (0.15mmol) を添加した。この混合物を40℃に加熱し、30分間攪拌した。室温まで冷却後、クロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄した。トリカルボニル体を単離することなく、水1.0mlにナトリウムハイドロサルファイト27mg (0.15mmol) を溶解した水溶液を添加し、室温で20分間攪拌した。水層を除いた後、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製(溶出溶媒；クロロホルム)し、化合物(Hg-1) (19.3mg,

0.034mmol, 67.5%)を得た。

【0051】¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.78 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.67 (t, J=5.3Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 7.19~7.26 (m, 5H), 7.52 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.2Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 13.28 (s, 1H)

EI-MS m/z 571, 573 (M⁺), C₂₄H₂₀

10 ⁷⁹Br, N₂O₃ = 571.

【0052】実施例6

5, 8-ジブロモ-7, 10-ジヒドロキシ-2-メチル-6H-ピラゾロ[4, 5, 1-de]アクリジン-6-オン【化合物(Hb-1)】

実施例1、実施例2または実施例3で得られた化合物(Ib-1) 100mg (0.237mmol) をクロロホルム20mlに溶解し、これに水1mlにナトリウムハイドロサルファイト126mg (0.711mmol) を溶解した水溶液を添加し、室温で30分間攪拌した。水層を除いた後、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をイソプロピルアルコール2.5mlでスラリーし、次いで濾取することにより、化合物(Hb-1) (91mg, 0.215mmol, 90.7%)を得た。

【0053】¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.79 (s, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.2Hz, 1H), 9.70 (s, 1H), 13.38 (s, 1H)

EI-MS m/z 422, 424, 426 (M⁺).

30 C₁₅H₇⁷⁹Br₂N₂O₃ = 422.

【0054】実施例7

5, 8-ジブロモ-2-ブロモメチル-7, 10-ジヒドロキシ-6H-ピラゾロ[4, 5, 1-de]アクリジン-6-オン【化合物(Hf-1)】

実施例4で得られた化合物(If-1) 100mg (0.199mmol) をクロロホルム4.5mlに溶解し、これに水1mlにナトリウムハイドロサルファイト106mg (0.60mmol) を溶解した水溶液を添加し、室温で4時間攪拌した。水層を除いた後、クロロホルム層を硫酸マグネ

40 シウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をイソプロピルアルコール5mlでスラリーし、次いで濾取することにより、化合物(Hf-1) (84.6g, 0.168mmol, 84.5%)を得た。

【0055】¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.85 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 13.33 (s, 1H)

EI-MS m/z 500, 502, 504, 506 (M⁺), C₁₅H₇⁷⁹Br₂N₂O₃ = 500.

50

【0056】参考例1

5, 8, 10-トリプロモ-7-ヒドロキシ-2-メチル-6H-ピラゾロ [4, 5, 1-de] アクリジン-6-オン [化合物 (IVc-1)]
5, 8-ジプロモ-7-ヒドロキシ-2-メチル-6H-ピラゾロ [4, 5, 1-de] アクリジン-6-オン [化合物 (IVb-1)] 10. 0 g (24. 5 mmol) をクロロホルム (300 ml) に懸濁し、これに臭素 3. 8 ml (78. 5 mmol) を添加し、室温で 10 時間攪拌した。さらに氷冷下 2 時間攪拌した後、濾取することにより、化合物 (IVc-1) (11. 1 g, 22. 8 mmol, 92. 9%) を得た。

【0057】¹H-NMR (CDCl₃) δ 2. 70 (s, 3H), 7. 76 (d, J = 8. 1 Hz, 1H), 7. 86 (d, J = 8. 1 Hz, 1H), 8. 16 (s, 1H)
EI-MS m/z 484, 486, 488, 490 (M⁺), C₁₅H₇⁷⁹Br₂N₂O₂ = 484.

【0058】参考例2

7-アセトキシ-5, 8-ジプロモ-2-メチル-6H-ピラゾロ [4, 5, 1-de] アクリジン-6-オン [化合物 (IVd-1)]
5, 8-ジプロモ-7-ヒドロキシ-2-メチル-6H-ピラゾロ [4, 5, 1-de] アクリジン-6-オン [化合物 (IVb-1)] 60. 0 g (0. 147 mmol) をジクロロエタン (420 ml) およびビリジン (4. 7. 5 ml) の混合溶媒に懸濁し、これに無水酢酸 11. 9 ml (1. 18 mmol) および 4-ジメチルアミノビリジン 3. 60 g (0. 03 mmol) を添加した。この混合物を還流状態まで加熱し、2 時間攪拌した。室温まで冷却し、さらに氷冷下 2 時間攪拌した後、濾取することにより、化合物 (IVd-1) (59. 1 g, 0. 131 mmol, 89. 2%) を得た。

【0059】¹H-NMR (CDCl₃) δ 2. 52 (s, 3H), 2. 67 (s, 3H), 7. 64 (d, J = 8. 2 Hz, 1H), 7. 75 (d, J = 8. 2 Hz, 1H), 7. 91 (d, J = 8. 9 Hz, 1H), 8. 01 (d, J = 8. 9 Hz, 1H)
EI-MS m/z 448, 450, 452 (M⁺), C₁₅H₁₀⁷⁹Br₂N₂O₂ = 448.

【0060】参考例3

7-アセトキシ-5, 8-ジプロモ-2-ブロモメチル-6H-ピラゾロ [4, 5, 1-de] アクリジン-6-オン [化合物 (IVe-1)]
参考例2で得られた化合物 (IVd-1) 25. 0 g (5. 5 mmol)、N-ブロモサクシンイミド 24. 76 g (13. 9 mmol) およびアゾビスイソブチロニトリル 2. 73 g (16. 6 mmol) の混合物を四塩化炭素 1000 ml 中、6. 5 時間加熱還流下に攪拌した。反応液を減圧濃縮後、ジクロロエタンによるリスマリー精製を 2 回繰

り返すことにより、化合物 (IVe-1) (9. 83 g, 18. 6 mmol, 33. 5%) を得た。

【0061】¹H-NMR (CDCl₃) δ 2. 52 (s, 3H), 4. 82 (s, 2H), 7. 73 (d, J = 8. 2 Hz, 1H), 7. 94 (d, J = 8. 2 Hz, 1H), 7. 94 (d, J = 8. 9 Hz, 1H), 8. 03 (d, J = 8. 9 Hz, 1H)
EI-MS m/z 526, 528, 530, 532 (M⁺), C₁₅H₉⁷⁹Br₂N₂O₂ = 526.

【0062】参考例4

5, 8-ジプロモ-2-ブロモメチル-7-ヒドロキシ-6H-ピラゾロ [4, 5, 1-de] アクリジン-6-オン [化合物 (IVf-1)]

参考例3で得られた化合物 (IVe-1) 1. 61 g (3. 04 mmol) を 30% 臭化水素酸酢酸溶液 20 ml に加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液にメタノール 40 ml を加え、析出した結晶を濾取することにより、化合物 (IVf-1) (1. 46 g, 3. 00 mmol, 98. 7%) を得た。

【0063】¹H-NMR (CDCl₃) δ 4. 83 (s, 2H), 7. 54 (d, J = 8. 7 Hz, 1H), 7. 79 (d, J = 8. 3 Hz, 1H), 7. 88 (d, J = 8. 7 Hz, 1H), 8. 03 (d, J = 8. 3 Hz, 1H), 13. 97 (s, 1H)
EI-MS m/z 484, 486, 488, 490 (M⁺), C₁₅H₇⁷⁹Br₂N₂O₂ = 484.

【0064】参考例5

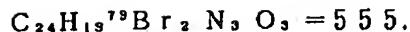
2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)]アミノメチル-5, 8-ジプロモ-7-ヒドロキシ-6H-ピラゾロ [4, 5, 1-de] アクリジン-6-オン [化合物 (IVg-1)]

参考例3で得られた化合物 (IVe-1) 7. 56 g (13. 2 mmol) をクロロホルム 95 ml およびメタノール 19 ml の混合溶媒に懸濁し、これに N-ベンジルエタノールアミン 4. 91 ml (34. 6 mmol) を加え、40 °C に加熱し、8 時間攪拌した。不溶物を濾過後、反応液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製 (溶出溶媒: クロロホルム: メタノール = 10: 1) し、化合物 (IVg-1) (0. 73 g, 1. 22 mmol, 9. 2%) を得た。

【0065】¹H-NMR (CDCl₃) δ 2. 38 (br, 1H), 2. 79 (t, J = 5. 3 Hz, 2H), 3. 65 (m, 2H), 3. 71 (s, 2H), 4. 08 (s, 2H), 7. 19~7. 28 (m, 5H), 7. 49 (d, J = 8. 7 Hz, 1H), 7. 78 (d, J = 8. 2 Hz, 1H), 7. 82 (d, J = 8. 7 Hz, 1H), 13. 99 (s, 1H)

EI-MS m/z 555, 557, 559 (M⁺),

15



【0066】参考例6

2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)]アミノメチル-5,8-ジプロモ-7,10-ジヒドロキシ-6H-ピラゾロ[4,5,1-de]アクリジン-6-オン [化合物 (IIg-1)]

実施例7で得られた化合物 (IIf-1) 6.4 g (1.2.7 mmol) を用いる以外は参考例5と同様の操作をすることにより、化合物 (IIg-1) (2.0 g, 3.5 mmol, 27.6%)を得た。

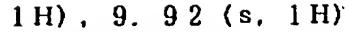
【0067】参考例7

5-[N-ベンジル-N-(N'-ベンジル-3-アミノプロピル)]アミノ-2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)]アミノメチル-8-プロモ-7,10-ジヒドロキシ-6H-ピラゾロ[4,5,1-de]アクリジン-6-オン [化合物 (IIh-1)]

参考例6または実施例5で得られた化合物 (IIg-1) 2.0 g (3.5 mmol) をクロロホルム 200 ml に溶解し、これに N, N'-ジベンジル-1,3-プロパンジアミン 8.88 g (3.5 mmol) を加え、還流状態まで加熱し、10時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製 (溶出浴媒；クロロホルム：メタノール=4:1) し、化合物 (IIh-1)を得た。これを 2N 塩酸 4 ml およびメタノール 60 ml の混合浴媒に溶解した後、イソプロピルアルコール 50 ml を加え、析出した結晶を濾取することにより、化合物 (IIh-1) の 2 塩酸塩 (1.9 g, 2.3 mmol, 65.7%)を得た。

【0068】¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.14 (m, 2H), 2.80 (t, J=5.3 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.70 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.03 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.07~7.37 (m, 15H), 7.52 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.9 Hz,

16



SIMS-MS m/z 746, 748 (M⁺+1), C₄₁H₄₀¹⁹Br₂N₅O₄=745.

【0069】参考例8

5-[N-(3-アミノプロピル)]アミノ-7,10-ジヒドロキシ-2-[N-(2-ヒドロキシエチル)]アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-de]アクリジン-6-オン [化合物 (IIi-1)]

参考例7で得られた化合物 (IIh-1) 100 mg (0.12 mmol) を 0.6 N 塩酸 1 ml およびジメチルホルムアミド 1 ml の混合浴媒に溶解し、これに 10% パラジウム炭素 20 mg を加え、水素気流下 60 °C に加熱し、8時間攪拌した。10% パラジウム炭素を濾過後、イソプロパノール 30 ml を添加し攪拌した。析出した結晶を濾取することにより、化合物 (IIi-1) の 2 塩酸塩 (4.6 g, 0.098 mmol, 81.6%)を得た。

【0070】¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.99 (quint, J=6.9 Hz, 2H), 2.92 (t, J=7.1 Hz, 2H), 3.12 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.67~3.73 (m, 4H), 4.72 (s, 2H), 5.32 (br s., 1H), 6.79 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.07 (br s., 3H), 8.34 (d, J=9.3 Hz, 1H), 9.32 (t, J=6.2 Hz, 1H), 9.60 (br s., 1H), 9.72 (s, 1H), 13.04 (s, 1H)

FAB-MS m/z 398 (M⁺+1), C₂₀H₂₂N₅O₄=397.

【0071】

【発明の効果】本発明により、優れた抗腫瘍活性を有する 7,10-ジヒドロキシピラゾロアクリドン誘導体およびその合成中間体として有用な 7,10-ジヒドロキシピラゾロアクリドン誘導体の製造法、およびその中間体である新規ピラゾロアクリジン-6,7,10-トリオニン誘導体が提供される。

フロントページの続き

(72)発明者 河西 政次

神奈川県藤沢市鵠沼松ヶ岡3-12-15

(72)発明者 富岡 新二

和歌山県橋本市隅田町下兵庫690-4